

# Reconsideration about VPA administration clinical trials for spinal muscular atrophy from transcription point of view

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-01-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高野, 梢 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.20780/00032401">https://doi.org/10.20780/00032401</a>

# 学位論文の要旨

Reconsideration about VPA administration clinical trials for  
spinal muscular atrophy from transcription point of view

脊髄性筋萎縮症に対する VPA 投与の再検討：転写の視点から  
(PLOS ONE へ投稿予定)

東京女子医科大学大学院  
先端生命医科学系専攻遺伝子医学分野  
(指導：山本 俊至教授)  
高野 梢

## 【要 旨】

脊髄性筋萎縮症 (SMA) は *SMN1* が責任遺伝子である常染色体劣性遺伝形式の下位運動ニューロン病である。*SMN2* からはエクソン 7 が選択的にスプライスアウトされた mRNA が主に生成されるため、*SMN1* の欠失を補完できないことが病態形成機序である。SMA に対する薬物候補として着目されてきたバルプロ酸ナトリウム (VPA) の薬理作用はヒストン脱アセチル化酵素阻害機能による *SMN2* の転写活性とされているが、*in vitro* の先行研究からスプライシング関連遺伝子発現への影響も示唆されてきた。我々は日本人 SMA 患児を対象とした多施設共同医師主導治験を実施し、VPA の有効性を運動機能、機能的 *SMN2* mRNA、SMN 蛋白の発現量の変化により評価した。また、VPA の投与前後における遺伝子の網羅発現解析を実施し、VPA に対する有効性との関連解析により、VPA への反応性に影響を与える因子を検討したところ、スプライシング関連遺伝子が発現変動を示していた。また、VPA に対する有効性作用発現の時間的差異が個人間で生じていることを明らかにした。同定されたスプライシング関連遺伝子の *SMN2* エクソン 7 に対する作用と、有効性作用発現の時間的差異をもたらす因子を明らかにすることで、新たな SMA の治療戦略のシーズとなることが期待される。